



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchung der NO-sensitiven Guanylylcyclase in Gefäßgewebe  
von diabetischen und nicht-diabetischen Patienten mit koronarer  
Herzkrankheit**

Autor: Jochen Hachenberger  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Witte

In der vorliegenden Studie wollten wir die Hypothese prüfen, dass Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eine Desensibilisierung der sGC aufweisen. Wir bestimmten daher die in vitro gebildete Menge an cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in Gefäßgewebe von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen. Wir benutzten Gewebeproben der Arteria mammaria interna (IMA), da dieses Gefäß bekannt dafür ist, dass es äußerst resistent gegenüber atherosklerotischen Veränderungen ist, und es deshalb eher die Veränderungen wiedergibt, die auf den diabetischen Zellstoffwechsel zurückzuführen sind, als diejenigen, die auf Atherosklerose beruhen. Die Sensitivität der sGC gegenüber NO wurde in vitro durch die Stimulation mit dem NO-Donator DiethylaminNONOat (DEA/NO) gemessen. Der Einfluss einer oxidierten hämgebundenen  $Fe^{3+}$ -Gruppe wurde durch die Stimulation mit einer neuen, die Bildung von cGMP steigernden Substanz, HMR-1766, getestet.

Bei den verwendeten Stimulatoren zeigte sich im Vergleich zwischen den Gefäßproben von Kontrollen und Typ-2-Diabetikern weder ein statistisch signifikanter Unterschied in der basalen cGMP-Bildung, noch in Bezug auf die relative Stimulation durch den jeweiligen Agonisten. Einen Einfluss von Begleiterkrankungen oder der Begleitmedikation auf unsere Ergebnisse konnten wir ausschließen. Unsere eingangs formulierte Hypothese konnte daher nicht bestätigt werden, es kommt also bei Typ-2-Diabetikern zu keiner generellen Desensibilisierung der vaskulären sGC.

Jedoch wiesen Untersuchungen der sGC-Aktivität in Abhängigkeit vom Alter der Patienten darauf hin, dass die Stimulierbarkeit der sGC durch NO bei jungen Diabetikern geringer sein könnte als bei den nicht-diabetischen Kontrollen. Diese Frage kann jedoch mit der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden.

In einer post-hoc-Analyse stellten wir fest, dass die cGMP-Bildung sowohl basal, als auch in Anwesenheit der verschiedenen Stimulatoren bei den weiblichen Patienten signifikant geringer war als bei den Proben der Männer. Aufgrund des geringen Anteils weiblicher Patienten sollte dieser Befund jedoch mit Vorsicht betrachtet werden. Auch bleibt unklar, welche Mechanismen für die Unterschiede der sGC-Aktivität zwischen Männern und Frauen verantwortlich sein könnten.

Schließlich konnte mit der vorliegenden Arbeit erstmals die Wirksamkeit des direkten sGC-Aktivators HMR-1766 im Gefäßgewebe von Patienten mit und ohne Typ 2-Diabetes nachgewiesen werden. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften könnte ein derartiger, direkter sGC-Aktivator von klinischem Interesse sein.